This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07C 29/143, 33/20

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/22415

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

28. Mai 1998 (28.05.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/06479

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. November 1997 (20.11.97)

Waidmannstrasse 7-9, D-60596 Frankfurt (DE). BOLM, Carsten [DE/DE]; Nizzaallee 44, D-52072 Aachen (DE). DERRIEN, Nadine [FR/GB]; Flat 2, 17 Norwich Road,

Liverpool L15 9HL (GB).

(30) Prioritätsdaten:

196 47 892.8

20. November 1996 (20.11.96)

(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(71) Anmelder (nur für AT BE CA CH DE DK ES FI FR GB GR IE IL IT JP KR LU MC NL PT SE): DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Weissfrauenstrasse 9, D-60311 Frankfurt (DE).

(71) Anmelder (nur für AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT JP LU MC NL PT SE): FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH [DE/DE]; D-52425 Jülich (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GIFFELS, Guido [DE/DE]; Augustin (DE). Marienburgstrasse 26, D-53757 St. FELDER, Marcel [CH/DE]; Ulmenweg 5 a, D-52428 Jülich (DE). KRAGL, Udo [DE/DE]; Artilleriestrasse 48, D-52428 Julich (DE). WANDREY, Christian [DE/DE]; Wolfshovener Strasse 139, D-52428 Jülich (DE). DRAUZ, Karlheinz [DE/DE]; Zur Marienruhe 13, D-63579 Freigericht (DE). BOMMARIUS, Andreas [DE/DE]; Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: ENANTIOSELECTIVE CATALYTIC REDUCTION OF KETONES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KATALYTISCHEN, ENANTIOSELEKTIVEN REDUKTION VON KETONEN

(57) Abstract

Disclosed is a method of enantioselective catalytic reduction of ketones to chiral alcohols. So far, this reaction was made in batches, Expanding the catalysator by means of a polymer allows for a substantially continuous reaction to be obtained in a membrane reactor. The catalysator service life is significantly extended as compared with prior art.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen. Bisher wurde diese Reaktion batchweise durchgeführt. Dadurch, daß man den eingesetzten Katalysator mittels eines Polymers vergrößert, gelingt es, die Reaktion quasi kontinuierlich in einem Membranreaktor durchzuführen. Gegenüber dem Stand der Technik erhöht sich dabei auch die Standzeit des Katalysators dramatisch.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Ammenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	•	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dånemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Bstland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/22415 PCT/EP97/06479

Verfahren zur katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur katalytischen, 5 enantioselektiven Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen.

Chirale Alkohole sind beispielsweise wichtige Intermediate in der pharmazeutischen Industrie. Es besteht daher ein großes Interesse an Verfahren, die diese Verbindungen in hoher optischer Reinheit zur Verfügung stellen. Dabei sind insbesondere katalytische Verfahren vorteilhaft, da mit einer geringen Menge des in der Regel kostspieligen chiralen Auxiliars ein Vielfaches an chiralem Produkt produziert werden kann.

Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen mit Boranen, wie z. B. Boran-Dimethylsulfid-Komplex oder Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (vgl. z. B. Wallbaum, S. und Martens, J., in: Tetrahedron Asymmetrie 3, 1992, 1475-1508). Die Reaktion ist in Figur 1 wiedergegeben. Diese Methode liefert die chiralen Alkohole in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (= enantiomeric excess = ee). Auf diese Weise konnte eine Reihe pharmazeutisch relevanter

25 Verbindungen hergestellt werden.

Üblicherweise wird jedoch zur Erzielung eines optimalen Enantiomerenüberschusses etwa 5 bis 10 mol-% des Katalysators (bezogen auf Keton) benötigt. Eine Minimierung der Katalysatorkosten kann deshalb einen entscheidenden 30 Beitrag zur Wirtschaftlichkeit des Verfahrens leisten.

Es wurden daher bereits vielfache Versuche unternommen, die Zyklenzahl (mol Produkt pro mol verbrauchtem Katalysator) zu erhöhen. So wurden beispielsweise die als Katalysatoren

WO 98/22415 PCT/EP97/06479

2

eingesetzten Oxazaborolidine an unlöslichen Trägern immobilisiert. Diese heterogenen Oxazaborolidine wurden durch Ankopplung des verwendeten chiralen Aminoalkohol-Liganden an ein quervernetztes Polystyrolharz mit

- 5 Boronsäuregruppen erhalten (Franot et al., in: Tetrahedron Asymmetry 6, 1995, 2755-2766). Der so erhaltene heterogenisierte Katalysator kann nach der Reaktion abfiltriert und erneut eingesetzt werden. Bereits bei der Durchführung des dritten Reaktionszyklus sinkt der
- 10 erreichte Enantiomerenüberschuß unter 80 % ab, so daß ein weiterer Einsatz des Katalysators nicht mehr sinnvoll ist. Daher konnte auf diese Weise die Zyklenzahl nur geringfügig von 10 (entsprechend 10 mol-% Katalysator) auf 20 bis 30 erhöht werden.
- 15 Der vorliegenden Erfindung lag daher das technische Problem zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, das eine effektive Ausnutzung des chiralen Katalysators ermöglicht.

Dieses Problem wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die katalytische, enantioselektive Reduktion von Ketonen zu

- 20 chiralen Alkoholen mit einem molekulargewichtsvergrößerten Katalysator in einem Membranreaktor durchgeführt wird. Mit diesem erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es überraschenderweise, die Zyklenzahlen um den Faktor 12 auf ≥ 120 zu steigern, und zwar ohne Verlust der
- 25 Enantioselektivität des eingesetzten Katalysators. Zudem liefert dieses Verfahren die chiralen Alkohole in Enantiomerenüberschüssen von ≥ 90 % ee. Die Rückhaltung bzw. Abtrennung des löslichen Katalysators durch eine Membran, wie beispielsweise eine Ultra- oder
- 30 Nanofiltrationsmembran, hat zudem den Vorteil, daß die Reaktion in homogener Lösung ohne Stofftransportlimitierung abläuft.

Als Katalysator wird insbesondere ein chirales
Oxazaborolidin eingesetzt. Als Katalysatoren sind aber auch
Übergangsmetallverbindungen, wie z. B. Titanate,

einsetzbar, die dann über die chiralen Liganden, beispielsweise Diol-Liganden, an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt werden können.

- 5 Das erfindungsgemäß bevorzugte Oxazaborolidin weist 2 mögliche Stellen für eine Molekulargewichtsvergrößerung auf: Es_kann_eine_Ankopplung dieser Substanz an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung über einen Aminoalkohol oder eine Boronsäure erfolgen.
- 10 Erfindungsgemäß ist das Oxazaborolidin vorzugsweise über den chiralen Aminoalkohol an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt.

Als Liganden kommen prinzipiell alle chiralen Aminoalkohole
15 in Frage, die eine (weitere) funktionelle Gruppe besitzen,
die eine Anbindung ermöglicht, insbesondere aber Tyrosinoloder Hydroxyprolinderivate. Speziell Diphenyltyrosinol und
Diphenylhydroxyprolinol (Figur 2) erzielen sehr gute
Ergebnisse.

- Zur Molekulargewichtsvergrößerung wird vorzugsweise ein Polymer, insbesondere ein Polystyrol oder Polysiloxan, eingesetzt, eine Molekulargewichtsvergrößerung der Katalysatoren bzw. ihrer Vorstufen kann aber auch durch die Ankopplung der entsprechenden Verbindungen beispielsweise 25 an Dendrimere erreicht werden. Die Ankopplung erfolgt, indem ein Ligand über eine zur Katalyse nicht benötigte funktionelle Gruppe an ein fertiges Poly- oder Dendrimer gebunden wird. Alternativ kann der Ligand auch mit einer polymerisierbaren Funktionalität versehen und mit einem 30 anderen Monomer copolymerisiert werden.
 - Die an der erfindungsgemäßen katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen beteiligten Substanzen sollten möglichst in organischen Lösungsmitteln homogen löslich sein.

Aus den chiralen Aminoalkoholen bildet sich in Gegenwart des (zur Reduktion verwendeten) Borans ("BH3") unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasserstoff der aktive Oxazaborolidinkatalysator. Dieses kann in situ im Reaktor erfolgen oder vor dem Einspülen des Katalysators in den Reaktor separat erfolgen.

Auch die Reaktion der Aminoalkohol-Liganden mit verschiedenen Boronsäuren oder Boronsäurederivaten kann zur Darstellung von Oxazaborolidinen herangezogen werden. Die molekulargewichtsvergrößerten Katalysatoren werden dann in einem geeigneten Membranreaktor zur kontinuierlich betriebenen enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone eingesetzt.

Das Fließschema eines solchen Reaktoraufbaus ist in Figur 3

15 wiedergegeben. Die beiden Edukte, das Boran sowie das
Keton, werden - gelöst in einem geeigneten organischen
Lösungsmittel, insbesondere Toluol oder Tetrahydrofuran
(THF) - aus unter Schutzgas zum Ausschluß von Sauerstoff
und Luftfeuchtigkeit stehenden Vorratsbehältern jeweils

20 über eine Pumpe in den Membranreaktor gepumpt. Dieser
besteht beispielsweise aus einer Rührzelle, die mit einer
lösungsmittelstabilen Ultra- oder Nanofiltrationsmembran
(Flachmembran) ausgerüstet ist. Es ist aber auch eine
Verwendung von Hohlfasermodulen möglich. Am Reaktoraustritt

25 wird die Reaktionslösung (über ein T-Stück) mit Methanol
gequenscht, um den entstandenen chiralen Alkohol in
Freiheit zu setzen und evtl. überschüssiges Boran zu
vernichten.

Ein derartiger Reaktor kann über mehrere Tage, d. h. über

lange Verweilzeiten, stabil betrieben werden. Ein
beispielhafter Reaktorlauf ist in Figur 4 dargestellt. Es
werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sehr hohe
Umsätze und Enantiomerenüberschüsse erreicht. Damit wird
eine hohe Raum-Zeit-Ausbeute erzielt, welche ein wichtiges
Kriterium für die Wirtschaftlichkeit eines Verfahrens ist.

Im Vergleich zur Verwendung freier - oder auch heterogenisierter - Katalysatoren im Satzreaktor entfällt durch die kontinuierliche Betriebsweise auch ein großer Teil der Rüstzeit. Außerdem wird die in einem vergleichbaren Satzreaktor anfallende große Menge boranhaltiger Reaktionslösung und das damit verbundene Gefahrenpotential vermieden.

Die Aufarbeitung der Produktlösung ist gegenüber einer üblichen Produktion im Satzreaktor ebenfalls deutlich

10 vereinfacht, da der Katalysator nicht mehr abgetrennt werden muß. Die Entfernung überschüssigen Borans gelingt auf einfachem Wege: Entweder kann es nach dem Methanol-Quenching als Borsäuretrimethylester abdestilliert werden, oder es ist nach wässriger Aufarbeitung als Borsäure leicht einer alkalischen Extraktion zugänglich. Durch die hohen Umsätze - d. h. durch eine annähernd quantitative Umwandlung des Ketons in den Alkohol und Vermeiden des Auftretens von Nebenprodukten - wird auch eine Aufreinigung des Rohproduktes vereinfacht, wenn nicht sogar überflüssig.

- Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann eine Vielzahl von Ketonen auf wirtschaftliche Weise in die chiralen Alkohole überführt werden. Durch die Verwendung der molekulargewichtsvergrößerten, homogenlöslichen Oxazaborolidine kann die Zyklenzahl dieser Katalysatoren deutlich gesteigert werden, ohne daß wie bei anderen Verfahren eine Einbuße in der Enantioselektivität hingenommen werden muß. Vielmehr werden überraschenderweise zum Teil sogar bessere Enantioselektivitäten beobachtet, als mit vergleichbaren freien Katalysatoren im Satzreaktor.
- 30 Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiel:

Darstellung von polymervergrößertem α, α -Diphenyltyrosinol:

Zu einer Lösung von 860 mmol Phenylmagnesiumbromid, hergestellt aus 22 g Magnesium und 90 ml Brombenzol, in 5 900 ml Tetrahydrofuran (THF) werden bei 0 °C portionsweise 21 g Tyrosinethylesterhydrochlorid (85 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase 4x mit 10 Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol ergibt 17 g (S)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)-1,1 diphenylpropan-1-ol (= α , α -Diphenyltyrosinol, 62 % 15 Ausbeute). Dieses wird in Dimethylformamid mit einem Äquivalent Natriumhydrid versetzt und nach Abklingen der H2-Entwicklung (ca. 1 Std.) mit einer äquimolaren Menge Vinylbenzylchlorid umgesetzt. Nachdem 5 Std. bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird die Reaktionslösung auf 20 einen Überschuß Wasser gegossen, der weiße Niederschlag abfiltriert und das Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält (S)-2-Amino-3-(4-(vinylphenylmethoxy)-1,1diphenylpropan-1-ol in etwa 45 % Ausbeute.

13 g dieses Monomers (29,9 mmol) werden mit 5 Äquivalenten
25 frisch destilliertem Styrol (150 mmol) unter Verwendung von
275 mg Azobisisobutyronitril als Radikalstarter in 220 ml
Toluol copolymerisiert. Die Mischung wird 50 Stunden bei
60 °C unter Argon gerührt. Dann wird das Polymer in
Methanol präzipitiert. Man erhält 15,1 g Polymer,
30 entsprechend 53 % Ausbeute. Die Molmasse beträgt laut
Gelpermeationschromatographie 13 800 (Zahlenmittel).

Durchführung einer kontinuierlichen Reduktion im Membranreaktor:

Die Reaktoranordnung für die kontinuierliche enantioselektive Reduktion entspricht dem Schema in

- 5 Figur 3. Als Vorlagegefäße dienen laborübliche Dreihalskolben, die unter Schutzgas gesetzt werden. Für die Leitungen werden Teflonschläuche verwendet. Als Pumpen kommen Pharmacia P-500 Wechselkolbenpumpen zum Einsatz. Der Membranreaktor besteht aus einer Polypropylen-
- 10 Flachmembranzelle mit 10 ml Reaktionsvolumen, die von einem Magnetrührer gerührt wird. Er wird mit einer lösungsmittelstabilen Nanofiltrationsmembran MPF 50 der Firma Membrane Products ausgerüstet.

Pumpen und Reaktor werden mit absolutiertem (wasserfreiem)

THF gespült. Anschließend wird über eine der Pumpen

0,5 mmol des polymergebundenen Liganden (entsprechend

50 mol-% Katalysator) - in THF gelöst - in den

Membranreaktor eingespült. Nun wird der Reaktor für 1 bis

2 Stunden mit einer Lösung von Boran-Dimethylsulfid

(BH3-SMe2) in THF gespült (200 mmol/L, 10-20 ml/Std.).

Dabei bildet sich aus dem im Membranreaktor

zurückgehaltenen Aminoalkohol das Oxazaborolidin.

Dann wird über die zweite Pumpe eine Lösung von 200 mmol/L Acetophenon in THF in den Reaktor dosiert. Die Flüsse 25 beider Pumpen werden auf 5 ml/Std. eingestellt. Damit

- beträgt die Verweilzeit τ = 1 Std. und die
 Anfangskonzentration an Keton und Boran je 100 mmol/L. Über
 das T-Stück am Reaktorausgang wird mit 4 ml/Std. Methanol
 gequencht. Der Reaktorauslauf wird in einem
- 30 Fraktionssammler aufgefangen. Umsatz und ee werden gaschromatographisch bestimmt. Ein entsprechender Reaktorlauf ist in Figur 4 wiedergegeben. Es zeigte sich, daß der Reaktor über einen langen Zeitraum stabil betrieben werden kann und Umsätze bis zu 100 % erreicht werden. Zudem

liefert das erfindungsgemäße Verfahren die angestrebten Enantiomerenüberschüsse von ≥ 90 % ee.

PCT/EP97/06479

WO 98/22415 PC

Patentansprüche

 Verfahren zur katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen, dadurch gekennzeichnet,

9

- 5 daß die Reaktion mit einem molekulargewichtsvergrößerten Katalysator in einem Membranreaktor durchgeführt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß als molekulargewichtsvergrößerter Katalysator ein chirales Oxazaborolidin eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß das Oxazaborolidin über den chiralen Aminoalkohol
 an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete
 Verbindung angekoppelt ist.
- Verfahren nach Anspruch 3,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß das Oxazaborolidin über ein Tyrosinol- oder
 Hydroxyprolinderivat an die zur
 Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt ist.
- Verfahren nach Anspruch 4,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß als Tyrosinol- bzw. Hydroxyprolinderivat
 Diphenyltyrosinol bzw. Diphenylhydroxyprolinol
 eingesetzt wird.
 - 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,
- daß ein Polymer zur Molekulargewichtsvergrößerung eingesetzt wird.

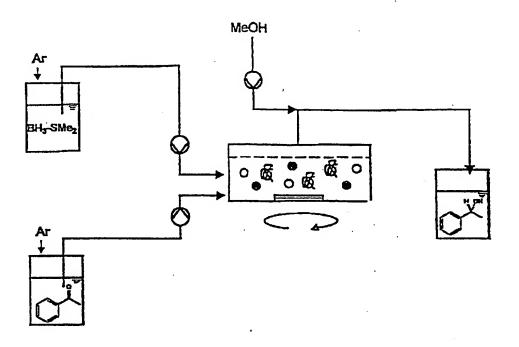
7. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß ein Polystyrol oder Polysiloxan zur
Molekulargewichtsvergrößerung eingesetzt wird.

Figur 1

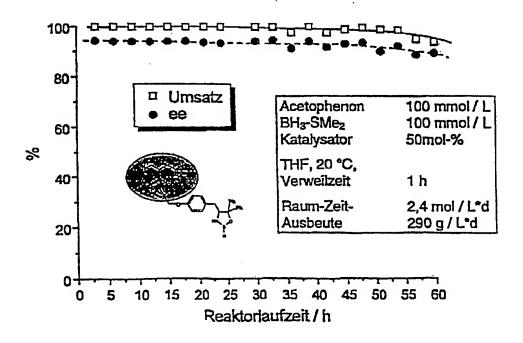
Figur 2

2/2

Figur 3



Figur 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intentional Application No PCT/EP 97/06479

<u> </u>											
A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07C29/143 C07C33/20										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
	SEARCHED										
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07C .											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)											
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT										
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rel	evant passages	Relevant to claim No.								
A	FRANOT C ET AL: "A Polymer-Boun Oxazaborolidine Catalyst: Enanti Borane Reductions of Ketones" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 11, no. 6, November 1995, page 2755-2766 XP004047982 cited in the application	1									
P,X -	FELDER M ET AL: "A polymer-enla homogeneously soluble oxazaborol catalyst for the asymmetric redu ketones by borane" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 12, no. 8, 27 June 1997, page 1975-1977 XP004081466 see the whole document	idine	1-7								
L rum	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent, tamily me	mbers are listed in annex.								
"A" docume consid "E" earlier of filing of the which citation "O" docume other r	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publicationdate of another n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention of the considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone of document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone of the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.									
	ent published prior to the international filing date but an the priority date dalmed		%" document member of the same patent family								
Date of the	actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international search report									
1	7 April 1998	23/04/1998									
Name and r	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Authorized officer	Authorized officer								
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English,	R								

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte donales Aktenzeichen PCT/EP 97/06479

a. klassifizierung des anmeldungsgegenstandes IPK 6 C07C29/143 C07C33/20								
Nach der Internationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK								
	RCHIERTE GEBIETE							
	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole	9)						
II N O	IPK 6 CO7C							
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen								
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)								
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN							
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.					
A	FRANOT C ET AL: "A Polymer-Bound Oxazaborolidine Catalyst: Enantic Borane Reductions of Ketones" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 11, Nr. 6, November 1995, Seite 2755-2766 XP004047982 in der Anmeldung erwähnt	1						
P,X	FELDER M ET AL: "A polymer-enlar homogeneously soluble oxazaborolicatalyst for the asymmetric reducketones by borane" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 12, Nr. 8, 27.Juni 1997, Seite 1975-1977 XP004081466 siehe das ganze Dokument	dine	1 -7					
	ltere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	Siehe Anhang Patentfamilie						
* Besonder *A" Veröfte aber i "E" älteree Anme *L" Veröfte schel andei soll o ausge "O" Veröfte eine i "P" Veröfte	re Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eldedatum veröffentlicht worden ist entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- inen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbenicht genannten Veröffentlichung belegt werden ider die aus einemanderen besonderen Grund angegeben ist (wie eführt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung. Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	"Spätere Veröffentlichung, die nach deminternationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnie des der Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist ("Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden ("Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist						
Datum des	a Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	echerchenberichts					
1	17.April 1998	23/04/1998						
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Bevoltmächtigter Bedlensteter								
1	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R						